

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
24. Januar 2002 (24.01.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/05789 A2

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 9/70**

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/07504

(22) Internationales Anmeldedatum:
30. Juni 2001 (30.06.2001)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
100 34 491.7 15. Juli 2000 (15.07.2000) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): **SCS SKIN CARE SYSTEMS GMBH** [DE/DE];
Lohmannstrasse 2, 56626 Andernach (DE).

(72) Erfinder; und
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **ROREGER, Michael**
[DE/DE]; Pestalozzi Strasse 38, 56567 Neuwied (DE).
SCHNITZLER, Iris [DE/DE]; Lengsdorfer Hauptstrasse

5, 53127 Bonn (DE). **WADLE, Armin** [DE/DE]; Will-
becker Strasse 105, 40699 Erkrath (DE). **BANOWSKI,**
Bernhard [DE/DE]; Benroder Strasse 6, 40597 Düsseldorf
(DE).

(74) Anwalt: **FLACCUS, Rolf-Dieter**; Bussardweg 10, 50389
Wesseling (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AU, BR, CA, CN, CZ,
HU, IL, IN, JP, KR, MX, NZ, PL, RU, US, ZA.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): europäisches Patent (AT,
BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC,
NL, PT, SE, TR).

Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu
veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: **FILM DERMATICS**

(54) Bezeichnung: **FOLIEN-DERMATIKA**

(57) **Abstract:** The invention relates to a form of administration for administering pharmaceutical and/or cosmetic active agents in an even distribution to the skin. The form of administration according to the invention is a flexible film that contains the active agent and that produces a spreadable solution, dispersion or emulsion on the skin upon contact with water and that releases the active agent(s) at a defined dosis.

(57) **Zusammenfassung:** Die Erfindung betrifft eine Darreichungsform zur Abgabe von pharmazeutischen und/oder kosmetischen Wirkstoffen in gleichmässiger Verteilung an die Haut. Die Darreichungsform ist erfindungsgemäss eine flexible, wirkstoffhaltige Folie, welche auf der Haut in Kontakt mit Wasser eine verstreichbare Lösung, Dispersion oder Emulsion bildet und den oder die Wirkstoff(e) in definierter Dosis freisetzt.

Folien-Dermatika

Die Erfindung betrifft folienförmige Darreichungsformen zur Abgabe von pharmazeutischen oder kosmetischen Wirkstoffen an die Haut, bevorzugt an die menschliche Haut. Wirkstoffe zur Pflege der Haut, zur Behandlung von Hautkrankheiten oder subcutanen Erkrankungen wie z.B. Rheumatismus werden üblicherweise mit Hilfe von Lösungen, Lotionen, Pudern, Sprays oder halbfesten Zubereitungen wie Salben, Cremes oder Gelen verabreicht. Solche Darreichungsformen werden in der Regel in einem Mehrfachentnahmebehältnis wie Tube oder Tiegel zur Verfügung gestellt.

Das bedeutet, dass in einem Behältnis eine Menge der Darreichungsform enthalten ist, die für eine Vielzahl von Anwendungen mit entsprechenden Dosisvorgängen vorgesehen ist. Die Dosierung selbst erfolgt individuell durch den Anwender. Aussagen über die dosierte Wirkstoffmenge kann der Anwender nur machen, wenn er die jeweilige Dosis vor Anwendung wiegt. Bei wiederholter Anwendung wäre die reproduzierbare Applikation einer gleichbleibenden Wirkstoffmenge nur mit Hilfe eines vorgeschalteten Wägevorgangs möglich. Diese individuell variable Dosierung ist nur möglich aufgrund der geringen Kohärenz und leichten Abteilbarkeit dieser Formen. Andererseits bietet die geringe Kohärenz den Vorteil, dass die Form, wie erwähnt, beliebig verformbar ist und an unebene Oberflächen angepaßt werden kann.

Während der Laufzeit eines Produkts wird das Behältnis häufig geöffnet und wieder geschlossen. Da bei diesen Vorgängen automatisch eine Kontamination der Darreichungsform mit Luftkeimen erfolgt, müssen solche Darreichungsformen konserviert und vor mikrobiellem Verderb geschützt werden.

Die Nachteile solcher Darreichungsformen liegen demnach darin, dass Anwender mit Konservierungsmittelallergien viele Produkte nicht verwenden können und dass eine genaue und reproduzierbare Dosierung von z.B. hochwirksamen Substanzen nicht möglich ist.

Die genannten Nachteile können vermieden werden durch die Verwendung von trockenen Darreichungsformen in Form von Folien, Schwämmen, Tüchern oder Vliesblättern, die vor oder nach dem Aufbringen auf die Haut angefeuchtet und aktiviert werden. Solche Darreichungsformen sind z.B. in JP 110 49 635, JP 5802
5 1608 oder JP 8188 527 beschrieben.

Solche Darreichungsformen können konservierungsmittelfrei formuliert werden und erlauben eine exakte und reproduzierbare Dosierung von Wirkstoffen. Nachteilig ist, dass die Darreichungsformen nicht löslich und damit verteilbar sind, dass
10 die zu behandelnde Fläche durch die Abmessungen der Darreichungsform vorgegeben ist und dass z.B. komplexe Emulsionssysteme mit Hilfe solcher Darreichungsformen nicht appliziert werden können. Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es daher, eine einzeln verpackbare Darreichungsform zur Abgabe einer definierten Einzel-Dosis von Wirkstoffen an die Haut zu finden, die die Nachteile
15 der Darreichungsformen nach dem Stand der Technik vermeidet.

Überraschenderweise wurde die Lösung in einer flexiblen wirkstoffhaltigen Folie gefunden, die auf der Haut bei Kontakt mit Hautfeuchtigkeit und/oder Schweiß eine verstreichbare Lösung, Dispersion oder Emulsion bildet und eine Einzeldosis
20 des Wirkstoffs oder mehrerer Wirkstoffe unmittelbar freisetzt. Die Darreichungsform kann, weil sie als getrocknete Folie vorliegt, konservierungsmittelfrei formuliert werden und hat die Eigenschaft, dass beliebig oft und reproduzierbar eine definierte Wirkstoffmenge appliziert und auf die gewünschte Anwendungsfläche verteilt werden kann.

25

In einer bevorzugten Ausführungsform besteht die Folie aus
1-60 % mindestens eines Filmbildners, der in polaren Lösemitteln,
vorzugsweise Wasser oder polaren organischen Lösemitteln wie Ethanol,
Isopropanol oder Ethylacetat oder deren Mischungen, löslich ist
30 1-60 % mindestens eines wasserlöslichen Gelbildners
1-60 % mindestens eines Weichmachers und
0,1- 40 % mindestens eines Wirkstoffes und gegebenenfalls weiteren

Hilfsstoffen.

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform besteht die Folie aus 5-50 Gew.-% mindestens eines in polaren Lösemitteln löslichen Filmbildners,

- 5 1-50 Gew.-% mindestens eines Gelbildners,
0,5-50 Gew.-% mindestens eines Weichmachers,
0,5-40 Gew.-% mindestens eines Wirkstoffes
sowie gegebenenfalls weiteren Hilfsstoffen.
- 10 Art und Menge des Filmbildners entscheiden über Festigkeit und Haltbarkeit der Folie im getrockneten Zustand. Zur Herstellung der Folie muß zunächst eine fließfähige Lösung, Dispersion oder Emulsion formuliert werden, aus der durch Ausstreichen und Trocknen das Lösungs- oder Dispergiermedium entfernt wird. Um diesen Vorgang möglichst kurz halten zu können, werden zur Herstellung der
- 15 Grundmasse vorzugsweise leicht abziehbare Lösemittel wie Wasser, Ethanol, Isopropanol, Ethylacetat oder deren Mischungen eingesetzt.

- Geeignete polymere Filmbildner, die in den genannten polaren organischen Lösemitteln löslich sind, werden vorzugsweise unter den Polyvinylpyrrolidonen, den
- 20 Polyvinylalkoholen, den Polyacrylsäuren und Polymethacrylsäuren, den Cellulosen, deren Derivaten sowie deren Kombinationen gefunden.

- Damit bei Anwendung auf der Haut aus der getrockneten Folie durch Kontakt mit Wasser oder Hautschweiß eine gebrauchsfertige Zubereitung in Form z.B. einer
- 25 Lösung oder Lotion, eines Gels oder einer Creme entstehen kann, enthält die Folie einen oder mehrere wasserlösliche Gelbildner, die dafür sorgen, dass die Folie bei Kontakt mit Feuchtigkeit spontan quillt und zerfällt. Die Konsistenz der spontan entstehenden Darreichungsform, aus der unmittelbar nach Entstehung Wirkstoff an die Haut abgegeben wird, hängt direkt von Art und Konzentration des
- 30 eingesetzten Gelbildners und der zur Verfügung stehenden Menge an Wasser oder wäßriger Lösung, wie z.B. Schweiß, ab. So kann z.B. aus einer gegebenen Folienformulierung sowohl eine wäßrige Lösung wie auch ein Hydrogel gebildet

werden. Geeignete wasserlösliche Gelbildner sind vorzugsweise natürliche oder semisynthetische Polymere aus der Gruppe der pflanzlichen Polysaccharide wie beispielsweise Alginate, Pektine, Carrageenane, Traganth oder Xanthan, Cellulosederivate wie Methylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Hydroxyethylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose oder Natriumcarboxymethylcellulose, Stärke und Stärkederivate, Galaktomannan und Galaktomannanderivate, Chitosan und Chitosanderivate sowie deren Kombinationen.

Grundsätzlich dürfen die erfindungsgemäßen folienförmigen Darreichungsformen nicht starr und brüchig sein, da sonst die Anwendung auf einer unebenen Oberfläche wie der Haut für den Anwender erheblich erschwert wäre. Zur Gewährleistung einer ausreichenden Flexibilität enthält die Folie Weichmacher wie beispielsweise Glycerin, Sorbitol, Mannitol niedermolekulare Polyethylenglykole und Polypropylenglykole, Citronensäureester wie Triethylcitrat oder Acetyltriethylcitrat, Weinsäureester wie Dibutyltartrat, Glycerinester wie Glycerindiacetat oder Glycerintriacetat, Phthalsäureester wie Dibutylphthalat oder Diethylphthalat und/oder hydrophile Tenside, vorzugsweise hydrophile, nichtionogene Tenside, wie beispielsweise Partialfettsäureester von Zuckern, Polyethylenglykolfettsäureester, Polyethylenglykolfettalkoholether oder Polyethylenglykol-sorbitan-fettsäureether oder Polyethylenglykol-sorbitan-fettsäureester.

Die erfindungsgemäße Darreichungsform zur Abgabe von Wirkstoffen an die Haut kann pharmazeutische Wirkstoffe zur dermalen Behandlung lokaler Hauterkrankungen oder zur intradermalen Behandlung von Erkrankungen sowie kosmetische Wirkstoffe zur Pflege der Haut oder zur Beeinflussung von Hautzuständen enthalten. Zur dermalen Behandlung lokaler Hauterkrankungen werden Lokalanästhetika, Lokalantibiotika, Antiseptika, Antimykotika, Antihistaminika und juckreizstillende Arzneistoffe, Keratolytika und ätzende Arzneistoffe, Virustatika, Antiskabiemittel, Steroide, sowie verschiedene Substanzen zur Behandlung von Akne, Psoriasis oder Lichtdermatosen verwendet. Zu den Wirkstoffen, die erfindungsgemäß intradermal appliziert werden, gehören steroidale und nichtsteroidale Antirheumatika, Lokalanästhetika, durchblutungsfördernde Substanzen, Vasoprotektoren oder

-konstriktoren zur Behandlung von Gefäßerkrankungen sowie Wirkstoffe zur Beeinflussung von Vorgängen im Unterhautfettgewebe.

Für kosmetische Anwendungen kann die erfindungsgemäße Darreichungsform beispielsweise Wirkstoffe zur Behandlung von Falten, gealterter Haut, unreiner Haut, Pickeln, Hautausschlägen, zur Hautaufhellung, zur Hautbefeuchtung, zur Regeneration und Revitalisierung, zur Hautstraffung, zum Lichtschutz, zur Verminderung der Schweißabsonderung, zur Geruchsneutralisierung und -überlagerung, zur Haarentfernung, zur Reinigung und Körperpflege sowie flüchtige Wirkstoffe zum Schutz gegen z.B. Stechmücken, Wespen oder Zecken enthalten.

In einer besonderen Ausführungsform wird zunächst auf herkömmliche, dem Fachmann geläufige Weise eine OW-Emulsion hergestellt, aus der durch Ausstreichen und Trocknen eine Folie enthaltend eine innere Phase, welche verteilt in kleinen Tröpfchen vorliegt, gebildet wird. Die innere lipophile Phase wird nach dem Trocknen des Films durch das polymere Netzwerk der hydrophilen äußeren Phase so immobilisiert, dass die Tendenz zur Phasentrennung bei Lagerung der Folie sehr gering ist. Darüber hinaus bietet die erfindungsgemäße Darreichungsform den Vorteil, dass der Einsatz emulsionsstabilisierender Hilfsstoffe deutlich reduziert werden kann.

Die lipophile Phase kann aus natürlichen, halbsynthetischen oder synthetischen Fetten und Ölen wie Olivenöl, Ricinusöl, Erdnussöl, Sojaöl, Leinöl, Sesamöl, Jojobaöl, Avocadoöl, hydriertes Erdnußöl, hydriertes Ricinusöl, Triglyceridgemischen (Miglyol®, Softisan®) oder Silikonölen, natürlichen, halbsynthetischen oder synthetischen Wachsen wie Bienenwachs, Wollwachs, Erdwachs, Walrat, Ölsäure-oleylester, Isopropylpalmitat, Isopropylmyristat, Ethyloleat, Cetylpalmitat oder Cetylstearat, Fettalkoholen wie Dodecylalkohol oder Cetylalkohol, Fettsäuren wie Myristinsäure, Ölsäure oder Linolsäure, propoxylierten, ethoxylierten oder sulfatierten Fettalkoholen, Fettsäurealkylamiden, Fettsäure-Eiweiß-Kondensationsprodukten, Phospholipiden, Sterinen oder Kohlenwasserstoffen wie Paraffinen oder Paraffinölen bestehen.

Zusätzlich zu den bereits genannten Hilfsstoffen kann die erfindungsgemäße Darreichungsform zur Abgabe von Wirkstoffen als Hilfsstoffe enthalten:

- 5 • Penetrationsbeschleuniger wie beispielsweise Alkylsulfate, Alkylsulfonate, Alkaliseifen, fettsaure Salze von mehrwertigen Metallen, Betaine, Aminoxide, Fettsäuren, Fettsäureester, Mono-, Di- oder Triglyceride, langkettige Alkohole, Sulfoxide, Nicotinsäureester, Salicylsäure, N-Methylpyrrolidon, 2-Pyrrolidon oder Harnstoff
- 10 • Konservierungsmittel wie beispielsweise p-C1-m-Kresol, Phenylethylalkohol, Phenoxyethylalkohol, Chlorbutanol, 4-Hydroxibenzoesäuremethylester, 4-Hydroxibenzoe-säurepropylester, Benzalkoniumchlorid, Cetylpyridiniumchlorid, Chlorhexidindiacetat oder -gluconat, Ethanol oder Propylenglykol
- pH-Regulatoren wie beispielsweise Glycerinpuffer, Citratpuffer, Boratpuffer, 15 Phosphatpuffer oder Citronensäure-Phosphat-Puffer
- Antioxidantien wie beispielsweise Ascorbinsäure, Ascorbylpalmitat, Tocopherolacetat, Propylgallat, Butylhydroxianisol oder Butylhydroxitoluol
- Emulsionstabilisatoren wie z.B. nichtionogene Emulgatoren, amphotere Emulgatoren, kationaktive Emulgatoren und anionaktive Emulgatoren
- 20 • Füllstoffe wie z.B. mikrokristalline Cellulose, Aluminiumoxid, Zinkoxid, Titanoxid, Talkum, Siliciumdioxid, Magnesiumsilikat, Magnesium-Aluminiumsilikat, Kaolin, hydrophobe Stärke, Calciumstearat oder Calciumphosphat.

Zur Herstellung einer erfindungsgemäßen Form wird zunächst eine niedrigviskose, 25 fließfähige Masse, z.B. eine Lösung, eine Dispersion, oder eine Emulsion, die Wirkstoff in homogen verteilter Form enthält, hergestellt. Mit dieser Masse wird dann nach einem dem Fachmann bekannten Verfahren ein flächiges, dehäsi- ausgerüstetes Substrat beschichtet. Die Verfestigung erfolgt nach der Beschich- tung des flächigen Substrats durch Entzug des Lösungs- oder Dispersionsmedi- 30 ums mittels Trocknung. Der dabei stattfindende Aufbau kohäsiver Kräfte hängt in Art und Stärke von dem aus Filmbildner und Gelbildner gebildeten Polymergerüst der Folie ab. Es resultiert ein breites, folienförmiges Endlosband mit einer durch

die Beschichtung vorgegebenen Dicke. Limitierender Faktor für die Dicke des Bands ist bei einer gegebenen Formulierung das Erfordernis der Flexibilität und Verformbarkeit der einzelnen, abgeteilten Darreichungsform zur Anpassung an die Hautoberfläche. Die Abtrennung einzelner Darreichungsformen mit vorgegebener Fläche erfolgt aus dem Endlosband nach bekannten Verfahren, wie z.B. Stanzen und Schneiden. Nach dem Vereinzeln der Folien können diese einzeln in kleine Beutel oder zu mehreren in entsprechende Foliensponder-systeme verpackt werden. Da die Beschichtung mit einer Masse, die Wirkstoff in homogen verteilter Form enthält, unter Einhaltung eines konstanten Beschichtungsgewichts durchgeführt wird, enthalten alle einzeln abgetrennten Darreichungsformen die gleiche Wirkstoffmenge in homogener Verteilung. Dadurch wird dem Anwender eine exakte und reproduzierbare Dosierung ermöglicht.

Da Wirkstoffgehalt pro Flächeneinheit und Fläche selbst durch das Herstellverfahren in breitem Rahmen stufenlos variiert werden können, bietet die erfindungsgemäße Darreichungsform die Möglichkeit, auch sehr geringe Wirkstoffmengen exakt und zuverlässig zu dosieren.

Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung ist vorgesehen, daß die Folie aus Lösung, Dispersion und/oder Emulsion durch Dosieren in mit Näpfchen versehenen Folien (z. B. tiefgezogene Blister) und anschließendes Trocknen hergestellt wird. Die Erfindung umfaßt deshalb Darreichungsformen der vorstehend beschriebenen Art, bei welchen die wirkstoffhaltige Folie aus Lösung, Dispersion und/oder Emulsion durch Dosieren in mit Näpfchen versehenen Folien (z. B. tiefgezogene Blister) und anschließendes Trocknen erhältlich ist.

25

Die Verpackung der erfindungsgemäßen Darreichungsform in kleine Beutel oder Foliensponder bietet dem Anwender den Vorteil, dass solche Verpackungseinheiten einfach und platzsparend in Kleidung und Taschen untergebracht werden können. Im Gegensatz zu Darreichungsformen in Mehrfachentnahmebehältnissen wie Tuben und Tiegeln können bei der erfindungsgemäßen einzeldosierten Folie weder mikrobielle Kontamination noch Wirkstoffverlust durch häufiges Öffnen und Schließen erfolgen.

30

Mögliche Formulierungen und Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Folie zur Abgabe von Wirkstoffen an die Haut entsprechend den Merkmalen des Hauptanspruchs werden im folgenden beispielhaft erläutert, ohne dass die Erfindung darauf beschränkt wäre.

5

Beispiel 1

In einer Mischung aus 50 g Isopropanol, 15 g Ethylacetat und 10 g Wasser werden unter gleichmäßigem Rühren 4 g Polyvinylalkohol (Mowiol 8-88) und 6 g Hydroxypropylcellulose (Klucel LF) gelöst. Anschließend werden 2 g Carrageen, 3 g Calcium modifizierte Maisstärke (Dry Flo AF), 6 g Glycerin, 3,6 g Polyethylenglykol 400 und 0,4 g Lidocainhydrochlorid eingerührt, bis eine gleichmäßige Verteilung erreicht ist.

15 Die Dispersion wird mit einer Strichstärke von 400 µm auf ein silikonisiertes Papier gestrichen und konvektiv in einem Trockenkanal bei 60° C und einer Luftgeschwindigkeit von ca. 5 m/sec. getrocknet. Nach dem Trocknen wird eine weiche, verformbare Folie erhalten, die ein Flächengewicht von 100 g/m² aufweist. Aus der getrockneten Bahn werden rechteckige Folienabschnitte von 30 cm² Fläche ausgeschnitten. Nach Aufbringen auf die Haut und Befeuchten mit Wasser entsteht spontan ein Hydrogel, das nach Einreiben am Anwendungsort eine lokal anästhesierende Wirkung entfaltet, die z.B. bei der Behandlung von Tennisellenbogenschmerzen erforderlich ist.

25 **Beispiel 2**

In einer Mischung aus 44 g Ethanol, 16 g Ethylacetat und 10 g Wasser werden unter gleichmäßigem Rühren 8 g Polyvinylpyrrolidon (Kollidon 90) gelöst. Anschließend werden 6 g Natriumcarboxymethylcellulose (Walocel 10000), 8 g Glycerin, 2 g Sorbitol, 3 g Sonnenhutkrauttinktur und 3 Teile Kamillenextrakt eingerührt, bis eine gleichmäßige Verteilung erreicht ist.

Die Lösung wird mit einer Strichstärke von 400 μm auf ein silikonisiertes Papier gestrichen und konvektiv in einem Trockenkanal bei 60° C und einer Luftgeschwindigkeit von ca. 5 m/sec. getrocknet. Nach dem Trocknen wird eine weiche, verformbare Folie erhalten, die ein Flächengewicht von 120 g/m² aufweist.

5

Aus der getrockneten Bahn werden ovale Folienabschnitte von 16 cm² Fläche ausgestanzt. Nach Aufbringen auf die Haut und Befeuchten mit Wasser entsteht spontan ein Hydrogel, das zur lokalen Behandlung von Sonnenbrand und anderen Verbrennungen ersten Grades, stumpfen Verletzungen und schlecht heilenden oberflächlichen Wunden eingesetzt wird.

10

Beispiel 3

15 In einer Mischung aus 60 g Ethanol und 10 g Wasser werden unter gleichmäßigem Rühren 2 g Polyacrylsäure (Carbopol 940) und 4 g Ethylcellulose (Ethylcellulose N 50 NF) gelöst. Anschließend werden 2 g Natriumalginat (Manucol LB), 3 g Tapioka-Stärke (Tapioca pure 28-180), 5 g Glycerin, 5 g Polyethylenglykol 400, 4 g Arnikatinktur und 5 g Ringelblumen-tinktur eingerührt, bis eine gleichmäßige Verteilung erreicht ist.

20

Die Dispersion wird mit einer Strichstärke von 350 μm auf ein silikonisiertes Papier gestrichen und konvektiv in einem Trockenkanal bei 60° C und einer Luftgeschwindigkeit von ca. 5 m/sec. getrocknet. Nach dem Trocknen wird eine weiche, verformbare Folie erhalten, die ein Flächengewicht von 105 g/m² aufweist.

25

Aus der getrockneten Bahn werden rechteckige Folienabschnitte von 25 cm² Fläche ausgeschnitten. Nach Aufbringen auf die Haut und Befeuchten mit Wasser entsteht spontan ein Hydrogel, das zur intradermalen Behandlung von Verstauchungen, Prellungen und Blutergüssen verwendet werden kann.

30

Beispiel 4

In einer Mischung aus 55 g Ethanol und 10 g Ethylacetat werden unter gleichmäßi-
gem Rühren 6 g Polyvinylpyrrolidon (Kollidon 90) und 2 g Ethylcellulose (Ethyl-
cellulose N 50 NF) gelöst. Anschließend werden 2 g Natriumalginat (Manucol LB),
5 6 g Natriumcarboxy-methylcellulose (Walocel 10000), 4 g Glycerin, 6 g Sorbitol,
0,5 g Salicylsäure, 0,5 g Chlorhexidindigluconatlösung 20 %, 3 g Salbeiextrakt und
5 g Kamillentinktur eingerührt, bis eine gleichmäßige Verteilung erreicht ist.

Die Dispersion wird mit einer Strichstärke von 360 µm auf ein silikonisiertes Papier
10 gestrichen und konvektiv in einem Trockenkanal bei 60° C und einer Luftge-
schwindigkeit von ca. 5 m/sec. getrocknet. Nach dem Trocknen wird eine weiche,
verformbare Folie erhalten, die ein Flächengewicht von 120 g/m² aufweist.

Aus der getrockneten Bahn werden runde Folienabschnitte von 10 cm² Fläche
15 ausgestanzt. Nach Aufbringen auf die Haut und Befeuchten mit Wasser entsteht
ein Hydrogel, das austrocknende, keratolytische und entzündungs-hemmende
Wirkung besitzt und deshalb zur Behandlung von Akne eingesetzt werden kann.

Beispiel 5

In 64,1 g Wasser werden 10 g Hydroxypropylmethylcellulose, 9 g Talkum, 5 g
Aluminiumstärke-Octenylsuccinat (Dry Flo Plus), 10 g Glycerin, 8 g Aluminium-
chlorohydrat (Chlorhydrol), 0,2 g Phenoxyethanol, 1 g Dimethicon Fluid, 0,5 g Plu-
25 ronic F68 und 0,2 g Parfümöl eingerührt, bis eine gleichmäßige Verteilung erreicht
ist.

Die Dispersion wird mit einer Strichstärke von 250 µm auf ein silikonisiertes Papier
gestrichen und konvektiv in einem Trockenkanal bei 70° C und einer Luftge-
30 schwindigkeit von ca. 8 m/sec. getrocknet. Nach dem Trocknen wird eine weiche,
verformbare Folie erhalten, die ein Flächengewicht von 80 g/m² aufweist.

Aus der trockneten Bahn werden rechteckige Folienabschnitte von 10 cm² Fläche ausgeschnitten. Bei Schweißbildung werden die Folienabschnitte z.B. in die Achselhöhlen appliziert. Sie lösen sich spontan auf und wirken schweißhemmend und geruchsneutralisierend.

5

Beispiel 6

10 In 55,9 g Wasser werden unter Erwärmen auf 65° C 6 g Hydroxypropylcellulose (Klucel LF), 10 g Glycerin und 12 g Calcium modifizierte Maisstärke (Dry Flo AF) unter gleichmäßigem Rühren gelöst (Phase A).

8 g Sojaöl, 2 g Polyethylenglykolmonostearat, 4 g Cetylstearylalkohol, 2 g Tocopherolacetat und 0,1 g Retinylpalmitat werden gemischt und unter Erwärmen langsam bis zur klaren Lösung gerührt (Phase B).

15 In die Phase B wird die Phase A bei 65° C unter Rühren und homogenisieren portionsweise eingearbeitet.

Die Emulsion wird bei einer Temperatur von 65° C mit einer Strichstärke von 250 µm auf ein silikonisiertes Papier gestrichen und konvektiv in einem Trockenkanal bei 70° C und einer Luftgeschwindigkeit von ca. 8 m/sec. getrocknet. Nach dem
20 Trocknen wird eine weiche, verformbare Folie erhalten, die ein Flächengewicht von 120 g/m² aufweist.

Aus der getrockneten Bahn werden ovale Folienabschnitte von 20 cm² ausgestanzt. Nach Aufbringen auf die Haut und Befeuchten mit Wasser entsteht eine Öl-
25 in-Wasser-Emulsion, die z.B. durch die Abgabe von Vitaminen zur Regeneration und Revitalisierung der Haut als Nachtcreme verwendet werden kann.

Patentansprüche

1. Darreichungsform zur Abgabe von pharmazeutischen und/oder kosmetischen
5 Wirkstoffen in gleichmäßiger Verteilung an die Haut, dadurch gekennzeichnet,
daß die Darreichungsform eine flexible wirkstoffhaltige Folie ist, die auf der
Haut in Kontakt mit Wasser eine verstreichbare Lösung, Dispersion oder
Emulsion bildet und den oder die Wirkstoff(e) in definierter Dosis enthält.
- 10 2. Darreichungsform gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Folie
aus
1-60 Gew.-% mindestens eines in polaren Lösemitteln löslichen
Filmbildners,
1-60 Gew.-% mindestens eines wasserlöslichen Gelbildners,
15 1-60 Gew.-% mindestens eines Weichmachers
und
0,1-40 Gew.-% mindestens eines Wirkstoffes
und gegebenenfalls weiteren Hilfsstoffen besteht.
- 20 3. Darreichungsform gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Folie
5-50 Gew.-% mindestens eines in polaren Lösemitteln löslichen
Filmbildners,
1-50 Gew.-% mindestens eines Gelbildners,
0,5-50 Gew.-% mindestens eines Weichmachers
25 und
0,5 -40 Gew.-% mindestens eines Wirkstoffes
und gegebenenfalls weiteren Hilfsstoffen besteht.
- 30 4. Darreichungsform gemäß einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprü-
che, dadurch gekennzeichnet, daß der oder die in polaren Lösemitteln lösli-
chen Filmbildner zur Gruppe der Polyvinylpyrrolidone, der Polyvinylalkohole,

der Polyacrylsäuren, der Polymethacrylsäuren, der Cellulosen oder deren Derivate gehören.

- 5 5. Darreichungsform gemäß einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der oder die Filmbildner in Wasser, Ethanol, Isopropanol, Ethylacetat oder deren Mischungen löslich sind.
- 10 6. Darreichungsform gemäß einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der oder die wasserlöslichen Gelbildner zu den natürlichen oder semisynthetischen Polymeren aus der Gruppe der pflanzlichen Polysaccharide gehören.
- 15 7. Darreichungsform gemäß einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der oder die Gelbildner aus der Gruppe der Alginate, Pektine, Carrageenane, Tragant, Xanthan, Cellulosederivate, Stärke oder deren Derivate, Galaktomannane oder deren Derivate, Chitosan oder dessen Derivate ausgewählt ist bzw. sind.
- 20 8. Darreichungsform gemäß einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der oder die Weichmacher aus der Gruppe der Verbindungen Glycerin, Sorbitol, Mannitol, niedermolekulare Polyethylenglykole, niedermolekulare Polypropylenglykole, Citronensäureester, Weinsäureester, Glycerinester, Phthalsäureester und/oder Tenside ausgewählt ist bzw. sind.
- 25 9. Darreichungsform gemäß einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Folie weitere Hilfsstoffe, insbesondere Penetrationsbeschleuniger, Konservierungsmittel, pH-Regulatoren, Antioxidantien, Emulsionsstabilisatoren, Füllstoffe, Duftstoffe und/oder Farbstoffe enthält.
- 30

10. Darreichungsform gemäß einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Folie eine lipophile innere Phase, bestehend aus natürlichen, halbsynthetischen oder synthetischen Fetten oder Ölen, enthält.

5

11. Darreichungsform gemäß einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie den oder die Wirkstoffe auf der Haut beim Kontakt mit Hautfeuchtigkeit und/oder Schweiß freisetzt.

10 12. Darreichungsform gemäß einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie auf die menschliche Haut aufgebracht wird.

15 13. Darreichungsform gemäß einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Folie aus Lösung, Dispersion und/oder Emulsion durch Gießen, Aufsprühen, Aufdrucken, Rakelauftrag oder Walzenauftrag und anschließendes Trocknen erhältlich ist.

20 14. Darreichungsform gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß die Folie aus Lösung, Dispersion und/oder Emulsion durch Dosieren in mit Näpfchen versehenen Folien (z. B. tiefgezogene Blister) und anschließendes Trocknen erhältlich ist.

25

PAGE BLANK (USPTO)

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
24. Januar 2002 (24.01.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/05789 A3

- (51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 9/70** **Bernhard** [DE/DE]; Benroder Strasse 6, 40597 Düsseldorf (DE).
- (21) Internationales Aktenzeichen: **PCT/EP01/07504** (74) **Anwalt: FLACCUS, Rolf-Dieter**; Bussardweg 10, 50389 Wesseling (DE).
- (22) Internationales Anmeldedatum: 30. Juni 2001 (30.06.2001) (81) **Bestimmungsstaaten (national)**: AU, BR, CA, CN, CZ, HU, IL, IN, JP, KR, MX, NZ, PL, RU, US, ZA.
- (25) Einreichungssprache: Deutsch (84) **Bestimmungsstaaten (regional)**: europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LÜ, MC, NL, PT, SE, TR).
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität: 100 34 491.7 15. Juli 2000 (15.07.2000) DE **Veröffentlicht:**
— mit internationalem Recherchenbericht
— vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist: Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen
- (71) **Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): SCS SKIN CARE SYSTEMS GMBH** [DE/DE]; Lohmannstrasse 2, 56626 Andernach (DE).
- (72) **Erfinder; und**
- (75) **Erfinder/Anmelder (nur für US): ROREGER, Michael** [DE/DE]; Pestalozzi Strasse 38, 56567 Neuwied (DE). **SCHNITZLER, Iris** [DE/DE]; Lengsdorfer Hauptstrasse 5, 53127 Bonn (DE). **WADLE, Armin** [DE/DE]; Will-becker Strasse 105, 40699 Erkrath (DE). **BANOWSKI,**
- (88) **Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchenberichts:** 10. Mai 2002
- Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.*

(54) Title: SOLUTION-, DISPERSION- OR EMULSION-PRODUCING FILM DERMATICS

(54) Bezeichnung: LÖSUNG, DISPERSION ODER EMULSION BILDENDE FOLIEN-DERMATIKA

(57) **Abstract:** The invention relates to a form of administration for administering pharmaceutical and/or cosmetic active agents in an even distribution to the skin. The form of administration according to the invention is a flexible film that contains the active agent and that produces a spreadable solution, dispersion or emulsion on the skin upon contact with water and that releases the active agent(s) at a defined dosis.

(57) **Zusammenfassung:** Die Erfindung betrifft eine Darreichungsform zur Abgabe von pharmazeutischen und/oder kosmetischen Wirkstoffen in gleichmässiger Verteilung an die Haut. Die Darreichungsform ist erfindungsgemäss eine flexible, wirkstoffhaltige Folie, welche auf der Haut in Kontakt mit Wasser eine verstreichbare Lösung, Dispersion oder Emulsion bildet und den oder die Wirkstoff(e) in definierter Dosis freisetzt.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 01/07504

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K9/70

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 4 695 465 A (KIGASAWA KAZUO ET AL) 22 September 1987 (1987-09-22) column 9 -column 10; examples 1,4 ---	1-14
X	US 3 803 300 A (POSPISCHIL H) 9 April 1974 (1974-04-09) column 3 -column 4; examples 1,4 ---	1-14
X	EP 0 355 536 A (LOHMANN THERAPIE SYST LTS) 28 February 1990 (1990-02-28) page 11 -page 13; examples 8,10,12,23,24 ---	1-14
X	EP 0 460 588 A (LOHMANN THERAPIE SYST LTS) 11 December 1991 (1991-12-11) page 5; examples 2,3 ---	1-3,5-9, 11-14
	-/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

25 February 2002

Date of mailing of the international search report

05/03/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040. Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Boulois, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 01/07504

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4695465	A	22-09-1987	JP 61186316 A	20-08-1986
			JP 1749125 C	08-04-1993
			JP 4036133 B	15-06-1992
			JP 60214732 A	28-10-1985
			CA 1248450 A1	10-01-1989
			EP 0159168 A2	23-10-1985
US 3803300	A	09-04-1974	DE 2012775 A1	30-09-1971
			AT 302530 B	15-09-1972
			BE 764422 A1	16-08-1971
			CA 945897 A1	23-04-1974
			CH 575758 A5	31-05-1976
			DK 131088 B	26-05-1975
			ES 388980 A1	01-05-1974
			FR 2083366 A5	17-12-1971
			GB 1320309 A	13-06-1973
			IE 35025 B1	15-10-1975
			LU 62798 A1	23-08-1971
			NL 7103560 A	21-09-1971
			NO 129771 B	27-05-1974
			SE 368508 B	08-07-1974
EP 0355536	A	28-02-1990	DE 3827561 C1	28-12-1989
			AT 145226 T	15-11-1996
			CA 1336727 A1	15-08-1995
			DE 58909748 D1	19-12-1996
			EP 0355536 A2	28-02-1990
			ES 2097111 T3	01-04-1997
			GR 3022543 T3	31-05-1997
			JP 2074259 C	25-07-1996
			JP 2088644 A	28-03-1990
			JP 7091397 B	04-10-1995
			US 5456745 A	10-10-1995
EP 0460588	A	11-12-1991	DE 4018247 A1	12-12-1991
			AT 127016 T	15-09-1995
			CA 2044043 A1	08-12-1991
			DE 59106348 D1	05-10-1995
			DK 460588 T3	30-08-1995
			EP 0460588 A1	11-12-1991
			ES 2078994 T3	01-01-1996
			GR 3018233 T3	29-02-1996
			JP 2559301 B2	04-12-1996
			JP 7100186 A	18-04-1995
			US 5629003 A	13-05-1997
WO 9820862	A	22-05-1998	DE 19646392 A1	14-05-1998
			AU 739698 B2	18-10-2001
			AU 4868297 A	03-06-1998
			CZ 9901647 A3	11-08-1999
			WO 9820862 A1	22-05-1998
			EP 0936905 A1	25-08-1999
			HU 9904207 A2	28-04-2000
			JP 2001504106 T	27-03-2001
			NO 991921 A	22-04-1999
			SK 62299 A3	13-03-2000
			TR 9901633 T2	21-09-1999
			US 6177096 B1	23-01-2001

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 01/07504

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9820862	A		US 6284264 B1	04-09-2001
			US 5948430 A	07-09-1999
			US 2001046511 A1	29-11-2001
			ZA 9710093 A	25-05-1998
<hr/>				
EP 0481968	A	22-04-1992	US 4712460 A	15-12-1987
			AT 79740 T	15-09-1992
			AU 585668 B2	22-06-1989
			AU 6512186 A	21-05-1987
			CA 1281649 A1	19-03-1991
			DE 3686556 D1	01-10-1992
			DE 3686556 T2	08-04-1993
			EP 0224335 A2	03-06-1987
			EP 0481968 A2	22-04-1992
			ES 2034959 T3	16-04-1993
			GR 3006231 T3	21-06-1993
			JP 1702625 C	14-10-1992
			JP 3065181 B	09-10-1991
			JP 62167568 A	23-07-1987
			JP 1871578 C	06-09-1994
			JP 5076868 B	25-10-1993
			JP 5220203 A	31-08-1993
			US 4797283 A	10-01-1989
<hr/>				
DE 19503336	A	08-08-1996	DE 19503336 A1	08-08-1996
			AT 190225 T	15-03-2000
			CA 2212093 A1	08-08-1996
			DE 59604603 D1	13-04-2000
			DK 808158 T3	31-07-2000
			WO 9623488 A1	08-08-1996
			EP 0808158 A1	26-11-1997
			ES 2145992 T3	16-07-2000
			GR 3033301 T3	29-09-2000
			JP 10512892 T	08-12-1998
			PT 808158 T	31-08-2000
			SI 808158 T1	31-12-2000
			US 6117437 A	12-09-2000
<hr/>				

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 01/07504

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 A61K

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)
EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 4 695 465 A (KIGASAWA KAZUO ET AL) 22. September 1987 (1987-09-22) Spalte 9 -Spalte 10; Beispiele 1,4 ---	1-14
X	US 3 803 300 A (POSPISCHIL H) 9. April 1974 (1974-04-09) Spalte 3 -Spalte 4; Beispiele 1,4 ---	1-14
X	EP 0 355 536 A (LOHMANN THERAPIE SYST LTS) 28. Februar 1990 (1990-02-28) Seite 11 -Seite 13; Beispiele 8,10,12,23,24 ---	1-14
X	EP 0 460 588 A (LOHMANN THERAPIE SYST LTS) 11. Dezember 1991 (1991-12-11) Seite 5; Beispiele 2,3 ---	1-3,5-9, 11-14
	--- -/--	

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* & Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Absendedatum des internationalen Rechercheberichts

05/03/2002

Bevollmächtigter Bediensteter

Boulois, D

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 01/07504

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beitr. Anspruch Nr.
X	WO 98 20862 A (LOHMANN THERAPIE SYST LTS ;ZERBE HORST GEORG (US); GUO JIAN HWA (U) 22. Mai 1998 (1998-05-22) Seite 8 -Seite 10; Beispiele 1-4 ---	1-9, 11-14
X	EP 0 481 968 A (BIOTRACK INC) 22. April 1992 (1992-04-22) Seite 6, Zeile 48 -Seite 7, Zeile 5 Seite 7, Zeile 32 - Zeile 50 ---	1-9, 11-14
X	DE 195 03 336 A (LOHMANN THERAPIE SYST LTS) 8. August 1996 (1996-08-08) Seite 6; Beispiel 4 -----	1-9, 11-14

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

ationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/07504

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglieder der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 4695465	A	22-09-1987	JP 61186316 A	20-08-1986
			JP 1749125 C	08-04-1993
			JP 4036133 B	15-06-1992
			JP 60214732 A	28-10-1985
			CA 1248450 A1	10-01-1989
			EP 0159168 A2	23-10-1985
US 3803300	A	09-04-1974	DE 2012775 A1	30-09-1971
			AT 302530 B	15-09-1972
			BE 764422 A1	16-08-1971
			CA 945897 A1	23-04-1974
			CH 575758 A5	31-05-1976
			DK 131088 B	26-05-1975
			ES 388980 A1	01-05-1974
			FR 2083366 A5	17-12-1971
			GB 1320309 A	13-06-1973
			IE 35025 B1	15-10-1975
			LU 62798 A1	23-08-1971
			NL 7103560 A	21-09-1971
			NO 129771 B	27-05-1974
			SE 368508 B	08-07-1974
EP 0355536	A	28-02-1990	DE 3827561 C1	28-12-1989
			AT 145226 T	15-11-1996
			CA 1336727 A1	15-08-1995
			DE 58909748 D1	19-12-1996
			EP 0355536 A2	28-02-1990
			ES 2097111 T3	01-04-1997
			GR 3022543 T3	31-05-1997
			JP 2074259 C	25-07-1996
			JP 2088644 A	28-03-1990
			JP 7091397 B	04-10-1995
			US 5456745 A	10-10-1995
EP 0460588	A	11-12-1991	DE 4018247 A1	12-12-1991
			AT 127016 T	15-09-1995
			CA 2044043 A1	08-12-1991
			DE 59106348 D1	05-10-1995
			DK 460588 T3	30-08-1995
			EP 0460588 A1	11-12-1991
			ES 2078994 T3	01-01-1996
			GR 3018233 T3	29-02-1996
			JP 2559301 B2	04-12-1996
			JP 7100186 A	18-04-1995
			US 5629003 A	13-05-1997
WO 9820862	A	22-05-1998	DE 19646392 A1	14-05-1998
			AU 739698 B2	18-10-2001
			AU 4868297 A	03-06-1998
			CZ 9901647 A3	11-08-1999
			WO 9820862 A1	22-05-1998
			EP 0936905 A1	25-08-1999
			HU 9904207 A2	28-04-2000
			JP 2001504106 T	27-03-2001
			NO 991921 A	22-04-1999
			SK 62299 A3	13-03-2000
			TR 9901633 T2	21-09-1999
			US 6177096 B1	23-01-2001

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/07504

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9820862 A		US 6284264 B1	04-09-2001
		US 5948430 A	07-09-1999
		US 2001046511 A1	29-11-2001
		ZA 9710093 A	25-05-1998
EP 0481968 A	22-04-1992	US 4712460 A	15-12-1987
		AT 79740 T	15-09-1992
		AU 585668 B2	22-06-1989
		AU 6512186 A	21-05-1987
		CA 1281649 A1	19-03-1991
		DE 3686556 D1	01-10-1992
		DE 3686556 T2	08-04-1993
		EP 0224335 A2	03-06-1987
		EP 0481968 A2	22-04-1992
		ES 2034959 T3	16-04-1993
		GR 3006231 T3	21-06-1993
		JP 1702625 C	14-10-1992
		JP 3065181 B	09-10-1991
		JP 62167568 A	23-07-1987
		JP 1871578 C	06-09-1994
		JP 5076868 B	25-10-1993
		JP 5220203 A	31-08-1993
		US 4797283 A	10-01-1989
DE 19503336 A	08-08-1996	DE 19503336 A1	08-08-1996
		AT 190225 T	15-03-2000
		CA 2212093 A1	08-08-1996
		DE 59604603 D1	13-04-2000
		DK 808158 T3	31-07-2000
		WO 9623488 A1	08-08-1996
		EP 0808158 A1	26-11-1997
		ES 2145992 T3	16-07-2000
		GR 3033301 T3	29-09-2000
		JP 10512892 T	08-12-1998
		PT 808158 T	31-08-2000
		SI 808158 T1	31-12-2000
		US 6117437 A	12-09-2000

THIS PAGE BLANK (USPTO)